



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Sarkoidose

Huber-Geismann, Flore ; Franzen, Daniel ; Russi, Erich W

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001141>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-71691>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Huber-Geismann, Flore; Franzen, Daniel; Russi, Erich W (2012). Sarkoidose. Praxis, 101:1595-1607.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001141>

Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine komplexe granulomatöse Systemerkrankung, deren Ursache weitgehend unbekannt ist und die vor allem die Lunge und Lymphknoten befällt. Klinik, Schweregrad und Verlauf der Sarkoidose sind sehr unterschiedlich.

Die Sarkoidose (Morbus Boeck) ist die häufigste primär pulmonale Erkrankung, die sich multisystemisch manifestiert und vor allem junge Erwachsene betrifft. Die Krankheit präsentiert sich häufig mit einer asymptomatischen bilateralen hilären Lymphadenopathie, oder/und mit pulmonalen, kutanen oder okulären Symptomen. In ca. 20% der Fälle manifestiert sich die Sarkoidose akut als sogenanntes Löfgren-Syndrom [1], das durch die Trias: bilaterale mediastinale und hiläre Lymphadenopathie (Abb. 1I), Arthralgien der Sprunggelenke (Abb. 2b) sowie Erythema nodosum (Abb. 2c) charakterisiert ist. Die Sarkoidose kann sich jedoch in jedem Organ manifestieren. Das Spektrum reicht von asymptomatischen Zufallsbefunden bis zu schwerwiegenden Krankheiten. So kann sich z.B. in gewissen Fällen eine irreversible invalidisierende Fibrosierung der Lunge entwickeln, die nur noch durch eine Lungentransplantation behandelt werden kann. Kardiale oder zerebrale Manifestationen sind ebenfalls gefürchtet und müssen obligat behandelt werden. Differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind u.a. ein Lymphom oder eine Tuberkulose. Eine prompte Diagnose und die Entscheidung, ob eine Therapie nötig ist, kann für die Prognose der Erkrankung entscheidend sein. Hausärzte sollten deshalb diese nicht so seltene Krankheit kennen und Verdachtsfälle zur weiteren Abklärung und Sicherung der Diagnose überweisen.

Obwohl die Sarkoidose seit ihrer ersten Beschreibung im Jahre 1877 intensiv erforscht wird, bleibt ihre Ursache ungeklärt. Pathogenetisch geht man von einer Antigenexposition in einem genetisch prädisponierten Wirt aus, die zu einer granulomatösen Entzündung mit starker Immunantwort von Th1-Lymphozyten führt. Diese Entzündung kann im Verlauf entweder spontan verschwinden oder aber in eine Fibrose übergehen. Histologisch finden sich die für eine Sarkoidose typischen Granulome, die steril und in der Regel nicht-verkäsend epitheloidzellig sind.

Die Prognose der Sarkoidose ist unterschiedlich. Das Löfgren-Syndrom verschwindet praktisch immer spontan, während jedoch gewisse Manifestationen wie die Lungenfibrose, die Neurosarkoidose oder der Lupus pernio (Abb. 2A) in der Regel chronisch verlaufen. Ausserdem sind Rezidive nach Absetzen der Behandlung nicht ungewöhnlich. Wiederholte Standortbestimmungen sind bei diesen Patienten deshalb wichtig.

((hier Abb. 1))

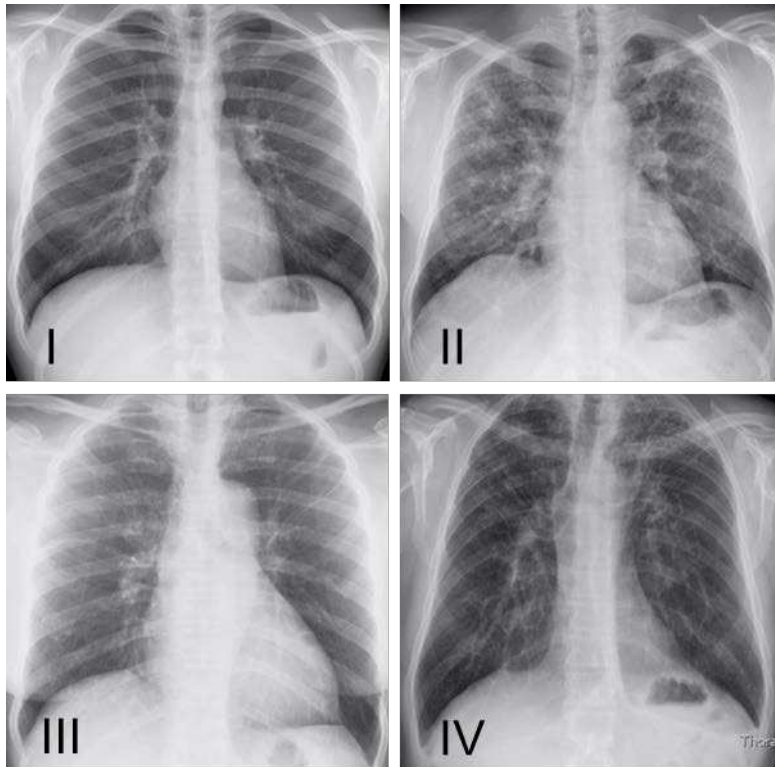


Abb. 1: Radiologische Stadien der Sarkoidose (nach Scadding):

I: Bilaterale hiläre Lymphadenopathie (BHL). II: BHL und pulmonale Noduli. III: Pulmonale Noduli ohne BHL. IV: Lungenfibrose

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

ACE	Angiotensin converting Enzyme
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BHL	Bilaterale hiläre Lymphadenopathie
DLCO	CO-Diffusionskapazität
EBB	Endobronchiale Biopsie
EBUS	Endobronchiale Endoskopische Ultrasonographie
EN	Erythema Nodosum
FDG-PET/CT	Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie und Computertomographie
FNP	Feinnadelpunktion
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OSG	Oberes Sprunggelenk
TBB	Transbronchiale Biopsie
TNF	Tumornekrose Faktor



Epidemiologie ((Ü2))

80% der Sarkoidose-Fälle kommen bei Patienten im Alter zwischen 20 und 40 Jahre vor. In den USA liegt die jährliche Inzidenz zwischen 10 und 35 Fälle pro 100 000 Einwohner [2]. Diese variiert aber stark zwischen verschiedenen Ethnien. Skandinavier, Schwarze und Frauen sind häufiger betroffen. Familiäre und geographische Clusters wurden ebenfalls beschrieben. In einer Hausarztpraxis mit jährlich ca. 5000 Patientenkonsultationen ist theoretisch damit zu rechnen, dass sich in zwei Jahren eine bis vier Personen mit einer Sarkoidose vorstellen. Da jedoch etliche Patienten asymptomatisch sind, bleiben viele Fälle undiagnostiziert, sodass oben erwähnte Zahlen deutlich unterschätzt sein dürften.

Klinik und Komplikationen ((Ü2))

Die Sarkoidose ist eine multisystemische Erkrankung und kann sich in jedem Organ manifestieren (Tab. 1). Mindestens die Hälfte der Patienten ist asymptomatisch. Die Diagnose wird dann häufig als Zufallsbefund anhand eines Röntgenbildes gestellt, in welchem eine bilaterale Lymphadenopathie auffällt. Eine extrathorakale Lymphadenopathie kommt in ca. 15% der Fälle vor und wird oft zuerst als Lymphom interpretiert [3].

Tab. 1: Klinik der Sarkoidose (modifiziert nach [3,4,5,6])

Organbefall	Symptome	Befunde
Allgemein-symptome (70%)	Müdigkeit (häufig) Fieber Gewichtsverlust	
Lunge oder bilaterale Lymph-adenopathie (>90%)	Wenn vorhanden, sind pulmonale Symptome unspezifisch: - Dyspnoe - Trockener Husten - Thoraxschmerzen	Lungenauskultation: oft normal (bei Lungenfibrose ev. Sklerosiphonie) Lungenfunktionsprüfung: - Verminderung der DLCO (Verlaufsparemeter!) - Restriktive oder kombiniert obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung Röntgen-Thorax: 4 Stadien je nach Ausprägung (Abb. 1)
Haut (25%)	Erythema nodosum (Abb. 2C) [‡] , ggf. im Rahmen Löfgren-Syndrom Lupus pernio (Abb. 2A) Narben- oder Tattoo-Sarkoidose (Koebner Phänomen) Makulopapuläre Ausschläge, subkutane Noduli, Pigmentierungsstörungen	
Augen (12%)	Häufig asymptomatisch, ggf.: - Schmerzhafte rote Augen - Visusverminderung	Uveitis Heerfordt-Syndrom: Uveitis, Parotitis und periphere Fazialisparese Dacryozystitis, Konjunktivitis, Retinitis...
Bewegungsapparat	Arthralgien (30%) Arthritiden (selten) Knochenschmerzen Myositis, Myopathien (selten)	Selten Jüngling-Syndrom (ossäre Zysten)
Neurosarkoidose	Vielfältige Symptomatik!	Peripher: Hirnnervenparese, Polyneuropathie

(<10%)	Häufig: - Fazialisparese - Kopfschmerzen - Kognitive Defizite - Konzentrationsstörungen	Zentral: Meningitis, Diabetes insipidus, Epilepsie, Hydrozephalus MRI: unspezifisch Liquoranalyse: ev. lymphozytäre Pleozytose
Herz (5%)	Oft asymptomatisch, ggf.: - Palpitationen oder Synkopen - Herzinsuffizienz - Plötzlicher Herztod	Reizleitungsstörungen* Ventrikuläre Tachykardien* Kardiomyopathie*
Niere (5%)	Meistens asymptomatisch	Hyperkalziurie (30%) Hyperkalzämie (10%) Nephrokalzinose, Nephrolithiasis, interstitielle Nephritis
Leber	Meistens asymptomatisch	Leberenzymerrhöhung (bis zu 50%) Hepatosplenomegalie Portale Hypertonie (selten)
Gastrointestinal (1%)	Meistens asymptomatisch	Granulome im Magen, Kolon
Andere (selten)	(Neben)hodentumor	Geschlechtsorganbefall Knochenmark

DLCO: Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO).

‡Differenzialdiagnostisch muss bei einem Erythema nodosum an Streptokokken-Infekt, M. Crohn, Tuberkulose (unter anderen) gedacht werden.

*Die kardiale Sarkoidose ist vermutlich unterdiagnostiziert (kardiale Granulome in 25% der autopsierten Fälle [7]).

°Die Hyperkalziurie ist durch Überproduktion von Calcitriol durch Makrophagen in den Granulomen bedingt.

((hier Abb. 2))

Abb. 2: Lupus pernio (A), OSG-Arthritis (B) und Erythema nodosum (C) Für Abb. A1 und C danken wir PD Dr. med. Dr. sc. Nat. A. Cozzio, Klinik für Dermatologie, USZ].





Abklärungsstrategie ((Ü1))

Die Abklärung bei vermuteter Sarkoidose beginnt nach der Anamnese mit einer ausführlichen klinischen Untersuchung, insbesondere Hautstatus (Narben und Tattoos sollten gut angeschaut werden!) und Palpation der Lymphknotenstationen. Ergänzend zum Routinelabor werden die Bestimmung des Kalziums im Serum und Urinspot sowie ein Urinsediment empfohlen (Tab. 2). Als Bildgebung wird initial ein konventionelles Röntgenbild des Thorax angefertigt. Ferner werden eine Spirometrie und die Messung der Diffusionskapazität (DLCO), ein EKG und eine ophthalmologische Untersuchung empfohlen. Das *angiotensin converting enzyme* (ACE) ist völlig unspezifisch und wird unabhängig von deren Ursache in Granulomen produziert. Es sollte wegen schlechter Spezifität und Sensibilität nicht bestimmt werden. Mit den in Tabelle 2 aufgeführten initialen Abklärungen sollten zusammenfassend vier zentrale Fragen beantwortet können (Tab. 3).

Zusätzliche spezifische Untersuchungen sollen je nach Organmanifestation durch die entsprechend spezialisierten Ärzte/Ärztinnen durchgeführt werden (Tab. 4). In den meisten Fällen (Ausnahme: eindeutiges Löfgren-Syndrom) ist die Zuweisung an einen Pneumologen sinnvoll, da die Lungenfunktionsprüfung mit Messung der DLCO bei einer ersten Standortbestimmung indiziert ist.

Tab. 2: Initiale Abklärung (modifiziert nach [4])

Initiale Evaluation bei Verdacht auf Sarkoidose
Anamnese
Klinische Untersuchung, insbesondere Haut und Lymphknotenstationen
Labor: Blutbild, Kalzium, Leberwerte (ASAT, ALAT, alk. Phosphatase), Kreatinin, CRP
Urinstatus inkl. Kalzium/Kreatinin-Koeffizient und Urinsediment
Röntgen Thorax
Lungenfunktion: Spirometrie und DLCO
EKG
Ophthalmologische Untersuchung

Tab. 3: Ziele des diagnostischen Prozesses (modifiziert nach [4])

	Fragen bei der diagnostischen Aufarbeitung
1.	Ist die Diagnose gesichert?
2.	Was sind die Organmanifestationen? Wie schwer sind diese?
3.	Ist die Krankheit stabil oder progredient?
4.	Ist eine Therapie indiziert?

Tab. 4: Spezifische Diagnostik

Organbefall	Zusätzliche Diagnostik
-------------	------------------------

Lunge	CT Thorax mit Kontrastmittel Bronchoskopie: Bronchialschleimhautbiopsie, TBB, BAL (mit Zytologie und CD4/CD8-Koeffizient), FNP der hilären/mediastinalen Lymphknoten, allenfalls mit EBUS. 6-Minuten-Gehtest
Herz	Holter-EKG , elektrophysiologische Untersuchung Herz-MRI , Echokardiographie, PET-CT, Thallium CT Endomyokardbiopsie nicht empfohlen (weder spezifisch noch sensitiv)
Augen	Fluoreszein-Angiographie
Haut	Biopsie (nicht bei Erythema nodosum)
Nervensystem	CT, MRI, Lumbalpunktion, ev. Biopsie (wenn peripheres Nervensystem befallen)
Nieren	Sonographie, ev. Biopsie

TBB: Transbronchiale Lungenbiopsie. BAL: Bronchoalveoläre Lavage. FNP: Feinnadelpunktion. EBUS: Endobronchiale endoskopische Ultrasonographie.



Diagnosekriterien/Ursachen/Differenzialdiagnose ((Ü1))

Diagnosekriterien ((Ü2))

Die Diagnose der Sarkoidose ist eine Ausschlussdiagnose. Um die Diagnose zu stellen, müssen drei Kriterien erfüllt sein: Eine typische Histologie mit nicht-verkäsenden Granulomen, ein passendes klinisches Bild sowie der Ausschluss einer granulomatösen Erkrankungen anderer Ursache. Beim Löfgren-Syndrom kann die korrekte Diagnose hingegen mit einer Spezifität von 95% ohne histologische Sicherung gestellt werden [4]. Eine klinische Diagnose ist aber auch bei einer asymptomatischen BHL (Stadium I) mit normalem Blutbild möglich (Spezifität von >95% [8]).

Der Gewinn von histologischem resp. zytologischem Material aus Hautläsionen oder aus gut zugänglich vergrößerten Lymphknoten wird wenn immer möglich bevorzugt. In der Regel ist eine Bronchoskopie mit broncho-alveolärer Lavage (BAL), Feinnadelpunktion (FNP) der hilären und/oder mediastinalen Lymphknoten, transbronchiale Lungenbiopsie (TBB) und Bronchialschleimhautbiopsie indiziert. Ein Erythema nodosum sollte nicht biopsiert werden, weil dies lediglich eine Pannikulitis ohne Granulome zeigen würde.

Ursachen ((Ü2))

Die Ätiopathogenese der Sarkoidose bleibt unklar. Die Erkrankung entwickelt sich bei genetisch prädisponierten Leute, die gegenüber unbekannten Antigenen und Umgebungsfaktoren abnorm reagieren. Gewisse Assoziationen mit MHC (major histocompatibility complex) sowie familiäre, geographische und saisonale Clusters wurden beschrieben. Das Protein *Mycobacterium tuberculosis*-Catalase-Peroxidase (mKatG) wurde als potenzielles Antigen identifiziert [9]. Der Kontakt mit dem unbekannten Antigen resultiert in einer Immunantwort mit CD4-positiven T-Helfer-Lymphozyten. Es erfolgt eine komplexe Entzündungskaskade mit Aktivierung von Makrophagen, die sich in Epitheloidzellen umwandeln und zu Riesenzellen fusionieren, was mit der Bildung von Granulomen einhergeht. Möglicherweise werden dabei Fibroblasten rekrutiert, wodurch sich eine Fibrose entwickeln kann.

Differenzialdiagnose ((Ü2))

Nicht-verkäsende Granulome sind nicht spezifisch für eine Sarkoidose. Diese können unter anderem bei Lymphomen, Mykobakteriosen (Tuberkulose, Lepra), bakteriellen Infekten (Bartonellose, Brucellose) oder Pilzinfekten (Histoplasmose) vorhanden sein. Aus diesen Gründen sollten bakteriologische, mykobakteriologische und ev. mykologische (bei Personen aus Pilz-Endemiegebieten) Untersuchungen aus dem Biopsiematerial erfolgen. «*Sarcoid-like*» Granulome (Synonym: «*sarcoid-like reactions*») sind jedoch auch bei malignen Tumoren (vor allem Hoden-, Mamma- und Magenkarzinomen), als Reaktion auf gewisse anorganische Substanzen (z.B. Beryllium, Talk, Silikon) und bei CVID (*common variable immunodeficiency*) beschrieben. Die erst genannte, im engeren Sinne paraneoplastische Manifestation der Sarkoidose kann synchron zur malignen Erkrankung, im Vorfeld oder erst im Verlauf auftreten. Auch einige (u.a. gelegentlich gegen eine Sarkoidose eingesetzte) Medikamente können selbst granulomatöse Entzündungen verursachen: TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Etanercept, Infliximab), Interferon-alpha, und antiretrovirale Substanzen.



Therapie/Prognose/Follow-up ((Ü1))

Therapie ((Ü2))

Bei Patienten mit asymptomatischem Stadium I und II ist eine Therapie in der Regel nicht angezeigt. Erythema nodosum und OSG-Arthralgien werden symptomatisch resp. antiphlogistisch mit NSAR behandelt. Eine immunsuppressive Behandlung ist ausschliesslich bei symptomatischen Patienten mit Stadium \geq II, und bei radiologischer oder lungenfunktioneller Progredienz indiziert. Steroide sind die Therapie der Wahl. Bei anteriorer Uveitis oder Hautbefall dürfen initial topische Steroide eingesetzt werden; bei fehlender Besserung soll auf orale Steroide gewechselt werden. Eine Neurosarkoidose, Hyperkalzämie sowie ein kardialer Befall sind absolute Indikationen für eine orale Steroidtherapie. Inhalative Steroide können bei hartnäckigem Husten resp. bronchialer Beteiligung durch die Sarkoidose probatorisch eingesetzt werden.

Bei entsprechender Indikation wird Prednison in einer Anfangsdosis von 0,5 mg/kg/d für 4 Wochen empfohlen (die kardiale Sarkoidose und die Neurosarkoidose benötigen initial eine höhere Steroiddosis von 60-80 mg/d). Eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D sollte dabei ebenfalls eingeleitet werden (cave: Kontrolle der Kalzämie und Kalziurie! In diesem Kontext sei auch auf das Vermeiden einer starken Sonnenexposition hingewiesen (Anregung der endogenen Calcitriolbiosynthese in den Granulomen mit der Gefahr einer hyperkalzämischen Krise)). Die Steroiddosis soll über einen Zeitraum von sechs Monaten bis zu einer Erhaltungsdosis (meistens ca. 5 mg/d) schrittweise reduziert werden. Patienten sollten während der Steroidreduktion streng überwacht werden, da es bei bis zu einem Drittel der Fälle während des «Taperings» zum Rezidiv kommt. Die Steroidtherapie erfolgt je nach Verlauf meistens über mindestens ein Jahr [4].

Bei Patienten, die mehr als 10 mg Prednison täglich benötigen, sollte eine steroidsparende Therapie diskutiert werden (z.B. Methotrexat, Azathioprin, Hydroxychloroquin, Cyclophosphamid, Infliximab). Infliximab ist ein TNF-alpha-Inhibitor, und wird vor allem bei refraktären Fällen eingesetzt. Bei kardialer Manifestation sollte allenfalls die Implantation eines ICD evaluiert werden. Schwere Fälle von pulmonalen Sarkoidosen sind gelegentlich auf weitergehende Therapiemassnahmen angewiesen (z.B. Sauerstofftherapie, Lungentransplantation).

Prognose ((Ü2))

Der klinische Schweregrad, der Verlauf und die damit verbundene Prognose sind bei Sarkoidose sehr unterschiedlich. Generell ist aber die Prognose günstig. Mehr als 60% der Patienten zeigen eine spontane Remission innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung, in 10-30% der Fälle zeichnet sich jedoch ein

chronischer oder progredienter Krankheitsverlauf ab [4]. Das radiologische Stadium korreliert mit der Prognose. Zudem sind folgende Faktoren mit einem erhöhten Risiko für eine schlechtere Prognose (Chronizität, Morbidität und Letalität) assoziiert: Patientenalter bei Erstmanifestation über 40 Jahre, dunkle Hautfarbe, Lupus pernio, Neurosarkoidose, myokardialer Befall, chronische Uveitis, Nephrokalzinose und Befall der Nasenschleimhäute [4, 10]. Die Letalität der Sarkoidose wird mit 1-5% beschrieben [11].

Follow-up ((Ü2))

Bei Stadien I sind 6-monatliche Kontrolluntersuchungen bis zur Normalisierung indiziert. Bei Patienten mit Stadium II, III oder IV wird hingegen ein 3-monatliches Follow-up empfohlen. Falls eine Therapie eingesetzt wird, sollten bei Dosisreduktion engmaschige Nachkontrollen aufgrund des Rezidivrisikos erfolgen. Diese Patienten sollten dann nach Sistieren der Steroidtherapie über mindestens drei Jahre monitorisiert werden. Persistierende aber stabile Stadien werden lebenslang mindestens einmal jährlich nachkontrolliert. [4].

Eine detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung werden bei jeder Nachkontrolle empfohlen. Verlaufsspirometrien sollten alle sechs bis zwölf Monate durchgeführt werden [5] und sind als Verlaufsparemeter (insbesondere DLCO) hilfreich, um die Lungenbeteiligung zu monitorisieren. Es besteht momentan leider kein praktischer und zuverlässiger Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Patienten mit respiratorischen Beschwerden sollten häufiger lungenfunktionell kontrolliert werden. Eine Bildgebung ist während dem Follow-up nur bei Verschlechterung indiziert, allerdings sollten Laboruntersuchungen und EKG mindestens jährlich veranlasst werden [5].

Fallbericht zur Sarkoidose: Fall 1



Anamnese des Patienten ((Ü1))

Weg zur Diagnose/Kommentar ((Ü1))

Jetziges Leiden: Ein 29-jähriger Verkäufer berichtet über plötzlich auftretende, starke Schmerzen in beiden Fusssohlen. Nach initialer Besserung unter NSAR nahmen die Schmerzen an Intensität erneut zu und wanderten in die Fussgelenke. Im Verlauf kamen kleine rote Flecken an beiden Unterschenkeln sowie starke Schwellungen beider Fussgelenke und Fieber hinzu.

Relevante persönliche Anamnese: Ca. 2004 kardiologische Abklärung bei wiederholtem Auftreten von Herzrasen, seither unter erfolgreicher Therapie mit Atenolol.

Systemanamnese: Keine Allergien. Nikotinabusus, kumulativ 12 Packyears.

Eine bilaterale dolente, erythematöse Fuss- und Unterschenkelschwellung beidseits lässt an ein Erythema nodosum mit OSG-Arthritis denken.



Befunde des Patienten ((Ü1))

Weg zur Diagnose/Kommentar ((Ü1))

Status ((Ü3))

29-jähriger Patient, BMI 38 kg/m². BD 147/84 mmHg, Puls 92/min. SpO2 95% an Raumluft. Lymphknotenstationen frei. Kardiopulmonal und Abdomen bland. An den distalen Unterschenkeln sowie im Bereich beider Malleoli schmerzhaftes Pannikulitis.

Routinelabor ((Ü3))

Leukozyten	14 G/l	↑	(Normwert: 3-9,6)
Hämoglobin	163 g/l		(Normwert: 134-170)
CRP	64 mg/l	↑↑	(Normwert: <5)
TSH	0,64 mU/l		(Normwert: 0,3-3,18)
Albumin	43 g/l		(Normwert: 40-49)
Kreatinin	83 µmol/l		(Normwert: 62-106)
ALT	37 U/l		(Normwert: 10-50)

Weitere Befunde ((Ü3))

Röntgen Thorax: Prominenter Hilus rechts sowie vereinzelte bilaterale pulmonale Noduli.

CT Thorax: Bilaterale Lymphadenopathie sowie multiple pulmonale Noduli beidseits partiell pleuraständig (Abb. 2).

Im Routinelabor zeigten sich mässig erhöhte Entzündungsparameter.

Aufgrund der OSG-Arthritis wurden zusätzlich Chlamydien (PCR), Gonokokken (PCR), Borrelien (Serologie) und Lues (Serologie) ausgeschlossen.

Grosse Lungenfunktion: Normale dynamische und statische Lungenvolumina. Normale CO-Diffusionskapazität.

Bronchoskopie: Makroskopisch unauffälliges Bronchialsystem.

TBB: Multiple fokal nekrotisierende, epitheloidzellige Granulome.

BAL: Granulozytäre Alveolitis (92%). CD4/CD8-Quotient 4,9.

FNP Lymphknoten infrakarinär: Lymphatische Zellen sowie einzelne epitheloidzellige Granulome ohne Nekrose.



Abb. 3: ((Autor bitte Legende ergänzen und Abb. 3 im Text erwähnen))

Erweitertes Labor ((Ü3))

Urinsediment: normal

Kalzium/Kreatinin im Urin: normal

Differenzialdiagnostisch muss aufgrund der pulmonalen Präsentation an eine Tuberkulose gedacht werden. Tbc-assoziierte Granulome zeigen histologisch jedoch eine verkäsende Zentralnekrose. Mit Nachweis von nicht-verkäsenden Granulomen kann die Diagnose einer Sarkoidose erhärtet werden. Differenzialzytologisch imponiert in der BAL bei Sarkoidose eine lymphozytäre Entzündung mit erhöhtem CD4/CD8 Quotienten (>3.5). In unserem Fall ist eine granulozytäre und nicht lymphozytäre Alveolitis eher atypisch.



Therapie und Verlauf ((Ü1))

Zum Ausschluss eines extrapulmonalen Befalls der Sarkoidose wurden diverse Zusatzuntersuchungen veranlasst: Eine ophthalmologische Untersuchung konnte einen Augenbefall ausschliessen. Anamnestisch und im EKG ergaben sich keine Hinweise für eine kardiale Beteiligung. Laborchemisch zeigten sich keine Hinweise für eine renale (keine Hyperkalziurie, normale GFR und normales Sediment) oder hepatische (normale Transaminasen) Organmanifestation.

Aufgrund der Progredienz unter NSAR wurde eine Therapie mit Steroiden eingeleitet (initial 50 mg/d für vier Wochen, dann progressive Reduktion). Hierunter zeigte sich ein rasches Ansprechen mit vollständiger Regredienz der Hautveränderungen. Lungenfunktionell wurde eine Zunahme der dynamischen Lungenvolumina mit Zunahme des FVC um 520 ml und des FEV₁ um 360 ml nachgewiesen. Aufgrund der Adipositas wurde die Steroidtherapie rasch reduziert und nach sechs Monaten sistiert. Der Patient konnte das Rauchen sistieren und war drei Monaten nach Steroidstopp weiterhin beschwerdefrei. Er wird weiterhin dreimonatlich nachkontrolliert.

Fallbericht zur Sarkoidose: Fall 2



Anamnese des Patienten ((Ü1))

Weg zur Diagnose/Kommentar ((Ü1))

Jetziges Leiden: Eine 33-jährige Behindertenbetreuerin aus Sri Lanka mit bekanntem Asthma bronchiale litt vor sechs Monaten an einer Pneumonie mit Asthmaexazerbation. Seitdem klagt die Patientin über eine persistierende Leistungsminderung, Atemnot bei Anstrengung und leicht febrile abendliche Temperaturen. Husten oder Auswurf werden aktuell verneint. Vor einem Monat kam es zu einem stechenden Druckschmerz thorakal rechts sowie zweimalig zu leicht blutig tingiertem Auswurf. Eine erneute antibiotische Therapie wurde angeordnet. Bei Persistenz der erhöhten Entzündungswerte und fraglich pathologischer Serumimmundefixation wurde eine polyklonale, leichte Erhöhung der IgG und der freien Leichtketten diagnostiziert. Eine Computertomographie von Abdomen und Thorax wurde veranlasst, wobei eine Lymphadenopathie sowie diffuse flau-pulmonale Konsolidationen nachgewiesen wurden.

Persönliche Anamnese: Pollenallergie und Asthma seit Kindheit. Hypothyreose, ED 10/2011. Rechtsseitige Pneumonie 11/2011. Asthmaexazerbation 12/2011.

Systemanamnese: Seit sechs Monaten abendliches Fieber sowie Müdigkeit. Anstrengungsdyspnoe NYHA II. Intermittierendes Herzstolpern bei Nervosität, keine Synkopen. Noxen: Status nach 20 Packyears.

Aufgrund eines Entzündungszustands mit B-Symptomen wurde initial an ein Lymphom gedacht. Die hämatologischen Laborbefunde sind aber am ehesten reaktiv bedingt.



Befunde des Patienten ((Ü1))

Weg zur Diagnose/Kommentar ((Ü1))

Status ((Ü3))

33-jährige Patientin, BMI 33 kg/m². BD 117/80 mmHg, Puls 84/min. SpO₂ 98% an Raumluft. <1 cm indolente palpable Lymphknoten bds. submandibulär. Kardiopulmonal, Abdomen und Haut: bland.

Aktuelle Therapie ((Ü3))

Eltroxin-LF[®] alternierend 0,15 und 0,1 mg/d
Symbicort[®] 400/12 1-0-1
Panadol[®] 500 mg bei Bedarf

Routinelabor ((Ü3))

Leukozyten	8,08 G/l	(Normwert: 3-9,6)
Hämoglobin	125 g/l	(Normwert: 117-153)
CRP	15 mg/l	↑ (Normwert: <5)
TSH	0,18 mU/l	(Normwert: 0,16-4,25)
Kreatinin	55 µmol/l	(Normwert: 44-80)
ALT	22 U/l	(Normwert: 10-35)
LDH	541 U/l	↑ (Normwert: 240-480)

Weitere Befunde ((Ü3))

Grosse Lungenfunktion: FVC: 2,4l (73% Soll). FEV₁: 1,9l (67%). FEV₁/FVC: 80%. TLC: 3,7l (78%). RV: 1,1l (75%). RV/TLC: 29%. DLCO: 5,7 mmol/kPa x min (66%).

CT Thorax/Abdomen: Residuelle Konsolidation im Mittellappen. Peribronchioläre Verdichtungszone beidseits. Ausgeprägte mediastinale, retroperitoneale, iliakale und inguinale Lymphadenopathie. Splenomegalie.

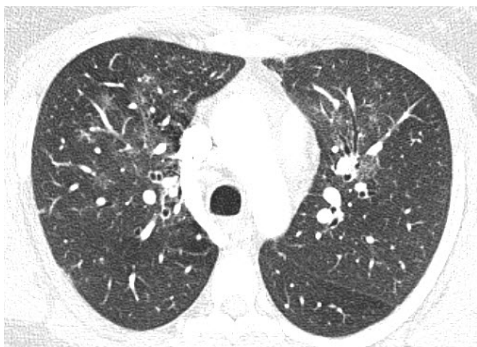


Abb. 4: ((Autor bitte Legende ergänzen und Abb. 4 im Text erwähnen))

Im Routinelabor sind CRP und LDH leicht erhöht.

Nach Korrektur für die ethnische Abstammung (Sri Lanka) sind die Lungenvolumina normal. Asiaten haben ein konstitutionell kleineres Lungenvolumen. Es zeigt sich eine leichte CO-Diffusionsstörung.

<p>Bronchoskopie: Unklare rechtsbetonte Schwellung im Bereich der Aryknorpel. Ansonsten endoskopisch normales Bronchialsystem.</p> <p>TBB: Epitheloid-riesenzellige granulomatöse Entzündung ohne Nekrosen.</p> <p>BAL: Lymphozytäre Alveolitis (65%), CD4/CD8 0,8.</p> <p>Erweitertes Labor ((Ü3))</p> <p>Urinsediment: Dysmorphe Erythrozyturie mit Akanthozyten ohne Leukozyturie oder Proteinurie.</p> <p>Kalzium/Kreatinin im Urin: 1,44 mmol/mmol ↑(0,1-0,5).</p>	<p>Aufgrund der B-Symptome, der Lymphadenopathie, der Splenomegalie und der pulmonalen Infiltraten war eine Bronchoskopie indiziert.</p> <p>Ein Lymphom oder eine (u.a. atypische) Mykobakteriose wurden histologisch ausgeschlossen. Die Befunde sind gut vereinbar mit einer Sarkoidose, obschon der tiefe CD4/CD8-Quotient eher untypisch für eine Sarkoidose ist.</p> <p>Bei pathologischem Sediment muss an einem Nierenbefall gedacht werden. Die häufigste renale Manifestation der Sarkoidose ist eine Hyperkalzurie mit möglicher Nephrokalzinose und allenfalls eine granulomatöse interstitielle Nephritis.</p>
--	--



Therapie und Verlauf ((Ü1))

Bei pathologischer Lungenfunktion, B-Symptomatik und extrapulmonalem Befall (Hyperkalziurie) wurde eine systemische Steroidtherapie eingeleitet (Prednison 40 mg/d für vier Wochen, dann 20 mg/d).

Die Schwellung im Bereich der Aryknorpel wurde von den Kollegen der ORL als Reflux-bedingt (DD Granulom) interpretiert und wird im Verlauf nachkontrolliert. Das EKG zeigte keine Hinweise für eine kardiale Beteiligung als Ursache der stressbedingten Palpitationen. Ophthalmologisch konnte bei unklaren Augenbeschwerden im Verlauf eine Uveitis ausgeschlossen werden. Nephrologisch wurde die isolierte glomeruläre Mikrohämaturie zusätzlich zur Hyperkalziurie bestätigt. Die Hämaturie wurde am ehesten im Rahmen einer IgA-Nephropathie (DD Nephropathie vom Typ der dünnen Basalmembran) interpretiert, weil die Sarkoidose-bedingte Glomerulonephritis eine Rarität ist. Sonographisch konnte keine Nephrokalzinose nachgewiesen werden und eine interstitielle Nephritis wurde bei fehlender Leukozyturie und Proteinurie als unwahrscheinlich interpretiert. Bei fehlenden Konsequenzen wurde auf einer Nierenbiopsie verzichtet.

Im Verlauf konnte bei deutlich verbessertem Allgemeinzustand und Verbesserung der Diffusionskapazität die Steroidtherapie reduziert werden. Die Patientin wird weiterhin zweimonatlich nachkontrolliert.

Fragen zur Sarkoidose

Frage 1

Welche der folgenden Aussagen zur Sarkoidose trifft zu? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Erkrankung, die nur die Lunge befällt.
- b) Im Gegenteil zur Tuberkulose sind die typischen Granulome der Sarkoidose verkäsend.
- c) Frauen sind weniger häufig betroffen.
- d) Sie ist nicht ansteckend.
- e) Sie ist im Allgemeinen mit einer schlechten Prognose verbunden.

Frage 2

Die Histologie folgender Hautbefunde kann die Diagnose einer Sarkoidose histologisch bestätigen, ausser: (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Lupus pernio
- b) Erythema nodosum
- c) Infiltrationen von alten Narben
- d) Makulopapulöses Exanthem
- e) Subkutane Noduli

Frage 3

Welche der folgenden Aussagen zum Löfgren-Syndrom trifft nicht zu? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Es entspricht einer akuten Sarkoidose.
- b) Es ist mit einer guten Prognose verbunden.
- c) Es muss mit lokalen Steroiden behandelt werden.
- d) Es entspricht einem radiologischen Stadium I oder II.
- e) Beim Löfgren-Syndrom ist eine klinische Diagnose ohne Histologie erlaubt.

Frage 4

Folgende Untersuchungen gehören zum initialen Work-up bei Verdacht auf Sarkoidose, ausser: (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Urinstatus inklusive Kalziurie
- b) Spirometrie inklusive Diffusionskapazitätsmessung
- c) EKG
- d) Ophthalmologische Untersuchung
- e) CT Thorax

Frage 5

Welche der folgenden Aussagen zur Therapie der Sarkoidose trifft zu? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Neurosarkoidose, kardialer Befall, und Hyperkalzämie sind absolute Therapieindikationen.
- b) Auch ein leichter asymptomatischer pulmonaler Befall soll behandelt werden.

- c) Orales Prednison 2 mg/kg/d sollte immer eingeleitet werden.
- d) Die orale Steroidtherapie wird meistens über einen Monat durchgeführt.
- e) Nach Abschluss der Steroidtherapie werden Patienten einmal im Jahr nachkontrolliert.

Autoren

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin¹, Klinik für Pneumologie², Universitätsspital Zürich

¹Dr. med. F. Huber-Geismann, ¹Dr. med. D. Franzen, ²Prof. Dr. med. E. Russi

Korrespondenzadresse

Dr. med. Daniel Franzen

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

daniel.franzen@usz.ch

Bibliographie

1. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiat J, Battesti JP, Sharma OP, et al.: Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847-852
2. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC: Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234-241.
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al.: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-1889.
4. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
5. O'Regan A, Berman JS: Sarcoidosis. *Ann Intern Med* 2012; 156(9): ITC5-1-16.
6. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR: Sarcoidosis. *BMJ* 2009; 339: b3206.
7. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH: Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978; 58: 1204-1211.
8. Winterbauer RH, Belic N, Moores KD: Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann Intern Med* 1973; 78: 65-71.
9. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askrin FB: Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005; 201: 755-767.
10. MacFarlane JT: Prognosis in sarcoidosis. *BMJ* 1984; 288: 1557-1558.
11. Perry A, Vuitch F: Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 167-172.

Ergänzende Literatur

12. Baughman RP, Culver DA, and Judson MA: A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573-81.
13. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-2165.

14. Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbri LM, Richeldi L: Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. *Am J Med* 2012; 125: 118-125.
15. Gascón-Bayarri J, Mañà J, Martínez-Yélaños S, Murillo O, Reñé R, Rubio F: Neurosarcoidosis: report of 30 cases and a literature survey. *Eur J Intern Med* 2011; 22: e125-132.
16. Morgenthau AS, Iannuzzi MC: Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011; 139: 174-182.
17. Reich JM: On the nature of sarcoidosis. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 105-109.
18. Yeboah J, Lee C, Sharma OP: Cardiac sarcoidosis: a review 2011. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 308-315.

Antworten zu den Fragen zur Sarkoidose aus PRAXIS Nr. 25

Frage 1

Antwort d) ist richtig.

Ad a): Die Sarkoidose ist eine multisystemische granulomatöse Erkrankung, die vor allem die Lunge und Lymphknoten befällt, sich aber in jedem Organ manifestieren kann.

Ad b): Epitheloidzellige Granulome sind bei der Sarkoidose nicht-verkäsend, das heisst ohne Zentralnekrose (im Gegensatz zu denjenigen der Tuberkulose).

Ad c): Frauen, Schwarze und Skandinavier sind häufiger betroffen.

Ad d): Die Sarkoidose ist nicht ansteckend. Familiäre, geographische und saisonale Clusters wurden aber beschrieben.

Ad e): Die Prognose der Sarkoidose ist meistens sehr gut. Die Hälfte der Patienten ist asymptomatisch und mehr als 60% zeigen eine spontane Remission zwei Jahre nach Diagnosestellung. Ca. 20% zeigen jedoch einen chronischen Krankheitsverlauf und 1-5% letale Komplikationen.

Frage 2

Antwort b) ist richtig.

Das Erythema nodosum sollte nicht biopsiert werden, da eine solche Biopsie eine Pannikulitis ohne Granulome zeigen würde. Lupus pernio, Narbenbefälle, makulopapulöse Exantheme, subkutane Noduli oder Pigmentierungsstörungen können aber mit dem Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen die Sarkoidose histologisch bestätigen. Trotz passender Histologie bleibt die Sarkoidose aber eine Ausschlussdiagnose.

Frage 3

Antwort c) ist richtig.

Ad a): Das Löfgren-Syndrom ist durch Erythema nodosum, bihiläre Lymphadenopathie und OSG-Arthralgien definiert und entspricht der akuten Form einer Sarkoidose.

Ad b): Es ist meistens mit einer guten Prognose verbunden.

Ad c): Es wird mit NSAR behandelt. Nur bei Progredienz werden orale Steroide eingesetzt. Lokale Steroide können bei Lupus pernio hilfreich sein, nicht aber beim Löfgren-Syndrom.

Ad d): Die bihiläre Lymphadenopathie des Löfgren-Syndroms entspricht einem radiologischen Stadium I oder II (mit pulmonalen Noduli). Bei den Stadien III und IV liegt keine Lymphadenopathie vor.

Ad e): Das Löfgren-Syndrom hat eine diagnostische Spezifität von 95%, was eine klinische Diagnose ohne Histologie erlaubt.

Frage 4

Antwort e) ist richtig.

Ad a): Ein Urinstatus inklusive Kalziurie gehört zum initialen diagnostischen Work-up bei Verdacht auf Sarkoidose.

- Ad b): Die pulmonale Sarkoidose verursacht häufig eine restriktive Ventilationsstörung mit einer Diffusionsstörung. Eine Obstruktion kann ebenfalls vorkommen. Spirometrien inklusive Diffusionskapazitätsmessungen sind deshalb initial und als Verlaufsparemeter indiziert.
- Ad c): Weil die kardiale Sarkoidose sich als asymptomatische Rhythmusstörung manifestieren kann, ist ein EKG empfohlen.
- Ad d): Die Augen sind bei 12% der Patienten betroffen und gewisse Augenbefälle können asymptomatisch und gefährlich sein (z.B. Uveitis posterior). Aus diesem Grund ist eine ophthalmologische Untersuchung indiziert.
- Ad e): Ein CT Thorax ist nicht obligat im initialen Work-up einer Sarkoidose, kann aber zum Ausschluss einer Differenzialdiagnose (z.B. Tumor, interstitielle Pneumopathie) resp. zur Planung einer Bronchoskopie begründet sein.

Frage 5

Antwort a) ist richtig.

- Ad a): Die Neurosarkoidose und die kardiale Sarkoidose können lebensbedrohlich sein. Eine Hyperkalziurie kann zu Nephrolithiasis oder Nephritis führen, die bis zum Nierenversagen gehen können. Diese Entitäten sind deshalb absolute Indikationen für eine orale Steroidtherapie.
- Ad b): Asymptomatische radiologische Lungenparenchymveränderungen mit normaler Lungenfunktion müssen nicht therapiert werden. Engmaschige Verlaufskontrollen inklusive Lungenfunktionsmessungen sind aber aufgrund des Risikos einer Progredienz absolut indiziert.
- Ad c): Wenn orale Steroide indiziert sind, sollte mit Prednison 0,5 mg/kg/d für vier Wochen angefangen werden.
- Ad d): Die Steroiddosis wird über sechs Monaten schrittweise bis zu einer Erhaltungsdosis reduziert. Die Gesamttherapie erfolgt meistens über mindestens ein Jahr.
- Ad e): Nach Sistieren der Steroidtherapie sind initial dreimonatliche Verlaufskontrollen aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos indiziert. Diese Patienten sollten über mindestens drei Jahre monitorisiert werden. Persistierende aber asymptomatische stabile Stadien \geq II werden anschliessend lebenslang mindestens jährlich nachkontrolliert.